

20190083/82/89
26/МА/МБ 46713-8
2.2-07-2019

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Телмисартан /Хидрохлоротиазид СТАДА 40 mg/12,5 mg таблетки
Telmisartan/ Hydrochlorothiazide STADA 40 mg/12,5 mg tablets

Телмисартан /Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/12,5 mg таблетки
Telmisartan/ Hydrochlorothiazide STADA 80 mg/12,5 mg tablets

Телмисартан /Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/ 25 mg таблетки
Telmisartan/ Hydrochlorothiazide STADA 80 mg/25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан (telmisartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 0,441 mg натрий.

Всяка таблетка съдържа 0,882 mg натрий.

Всяка таблетка съдържа 0,882 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 40 mg/12,5 mg таблетки са бели до почти бели, с размери 6,55 x 13,6 mm овални двойноизпъкнали таблетки с маркировка "ТН" от едната страна.

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg /12,5 mg таблетки са бели до почти бели, с размери 9,0 x 17,0 mm таблетки с форма на капсула, с маркировка "ТН 12,5" от двете страни.

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg /25 mg таблетки са бели до почти бели с размери 9,0 x 17,0 mm овални двойноизпъкнали таблетки с маркировка "ТН" от едната страна и „25" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.



Комбинираният лекарствен продукт Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА е с фиксирани дози (40 mg телмисартан /12,5 mg хидрохлоротиазид) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е оптимално контролирано само с телмисартан.

Комбинираният лекарствен продукт Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА е с фиксирани дози (80 mg телмисартан /12,5 mg хидрохлоротиазид) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е оптимално контролирано само с телмисартан.

Комбинираният лекарствен продукт Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА е с фиксирани дози (80 mg телмисартан /25 mg хидрохлоротиазид) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е оптимално контролирано с Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/12,5 mg (80 mg телмисартан /12,5 mg хидрохлоротиазид) или при пациенти, които са били стабилизирани преди с телмисартан и хидрохлоротиазид, прилагани поотделно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА се приема от пациенти, чието кръвно налягане не е оптимално контролирано при прием само на телмисартан. Преди да се премине към този комбиниран лекарствен продукт с фиксирани дози е необходимо поотделно да се титрират дозите на всеки от двата компонента. При подходящи клинични показания може директно да се премине от монотерапията към прием на комбинирания лекарствен продукт.

Телмисартан / Хидрохлоротиазид Стада 40 mg/12.5 mg

- Телмисартан /Хидрохлоротиазид СТАДА 40 mg/12,5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е оптимално контролирано при самостоятелно прилагане на телмисартан 40 mg;

Телмисартан / Хидрохлоротиазид Стада 80 mg/12,5 mg

- Телмисартан /Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/12,5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е оптимално контролирано при самостоятелно прилагане на телмисартан 80 mg.

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/25 mg

- Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/25 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е оптимално контролирано с Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/12,5 mg или при самостоятелно прилагане на Телмисартан и хидрохлоротиазид.

Специални популации:

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Бъбречно увреждане

Препоръчва се периодично проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане дозировката не трябва да надвишава Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 40 mg/12,5mg веднъж дневно. Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА не е показан за лечение на пациенти с тежки чернодробни



нарушения. Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с нарушени чернодробни функции (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА при деца и юноши на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетките Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към производните на сулфонамидните субстанции (тъй като хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно);
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Холестаза и обструктивни нарушения на жлъчните пътища;
- Тежко чернодробно увреждане;
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия.

Едновременното приложение на Телмисартан/Хидрохлоротиазид СТАДА и алискирен е противопоказано при пациенти с диабет или бъбречно увреждане (индекс на гломерулна филтрация ИГФ < 60 ml/min/1.73 m²)(вижте точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежка чернодробна инсуфициенция (вж. точка 4.3), тъй като по-голямата част от телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс.

Освен това, Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушения в чернодробната функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като в тези случаи малки промени във водно-електролитния баланс могат да доведат до чернодробна кома. Няма клинични данни за използването на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА при пациенти с чернодробни нарушения.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на двете бъбречни артерии или стеноза на артерията към единичен функциониращ бъбрек са третирани с лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин-



алдостерон съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни по отношение на приложението на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Налице е ограничен опит от употребата на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА при пациенти с леки до средно тежки бъбречни нарушения, поради което се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума. При пациенти с нарушени бъбречни функции може да се появи азотемия, свързана с тиазидните диуретици.

Вътресъдова хиповолемия

Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се наблюдава при пациенти с тежък натриев дефицит или намален обем на циркулиращата кръв при мощна диуретична терапия, диета с ограничено приемане на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложение на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин--алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително и стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система предизвиква остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип няма да реагират на антихипертензивни 5 лекарствени продукти, действащи чрез инхибиция на системата ренин-ангиотензин. Поради това, употребата на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс, поради това, при пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетни лекарствени продукти и терапия с телмисартан, може да настъпи хипогликемия. Затова, при тези пациенти трябва да се обмисли съответно проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или антидиабетните лекарства, когато е показано. По време на терапията с тиазиди може да се



прояви латентен захарен диабет.

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с повишаване на нивата на холестерол и триглицериди. Все пак, при доза 12,5 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА, тези ефекти са минимални или липсват. При някои пациенти на тиазидна терапия може да се развие хиперурикемия или разгърнатата подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти на диуретична терапия е необходимо на определени интервали да се провежда периодично проследяване на нивата на електролитите в серума. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да доведат до водно-електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Началните признаци за водно-електролитен дисбаланс са: сухота в устата, жажда, астения, сънливост, замаяване, безпокойство, болка в мускулите или мускулни крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

- Хипокалиемия

Въпреки че, при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременното лечение с телмисартан може да редуцира предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от развитие на хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти със засилена диуреза, при пациенти, които поемат неадекватно количество електролити през устата и при пациенти, които едновременно се лекуват с кортикостероиди или аденокортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 4.5).

- Хиперкалиемия

В противоположния случай може да се стигне до хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан (компонент на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА) към ангиотензин II (АТ1) рецепторите. Макар че, досега не е отбелязано наличие на клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА, рисковите фактори за развитието ѝ включват бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки или заместителите на солта, съдържащи калий трябва да бъдат внимателно прилагани по време на лечение с Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА (вж. точка 4.5).

- Хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза

Няма данни, че Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА може да редуцира или предотврати предизвиканата от диуретици хипонатриемия. Хлорният дефицит обикновено е лек и не налага допълнително лечение.

- Хиперкалциемия

Тиазидите могат да намалят излъчването на калций с урината и да доведат до преходни и леки увеличения на серумния калций при липса на установени нарушения в калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди да се проведе изследване на паратироидните функции трябва да се прекрати приема на тиазиди.

- Хипомагниемия

Тиазидите увеличават отделянето на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагниемия (вж. точка 4.5).

Етнически различия

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, телмисартан и



другите ангиотензин II рецепторни антагонисти са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-честото срещане в черната популация на ниско рениново ниво с прояви на хипертония.

Други

Както при други антихипертензивни агенти, ексцесивната редукция на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично кардиоваскуларно заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Общи

При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма може да се наблюдават реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза.

Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид.

Има съобщения за реакции на фоточувствителност при употребата на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Препоръчва се прекратяване на терапията, ако се появи реакция на фоточувствителност в периода на лечение. Ако се счита за необходимо отново включване на диуретик, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Късогледство и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид е сулфонамид, който може да причини идиосинкратична реакция, водеща до остро преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на хидрохлоротиазид, колкото е възможно по-скоро. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).



Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е на практика е несъдържащ натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Литий

По време на едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим са наблюдавани обратими повишения на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност. Съобщавани са редки случаи и с ангиотензин II рецепторни антагонисти (включително Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА). Едновременното прилагане на литий и Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните литиеви нива по време на едновременно приложение.

Лекарствени продукти, които водят до загуба на калий и хипокалиемия (например други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерацин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и производните ѝ)

Ако тези вещества трябва да се приемат едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, се препоръчва проследяване на калиевите нива в плазмата. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които повишават калиевите нива или индуцират хиперкалиемия (например ACE инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солеви заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий)

Ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, препоръчва се мониториране на калиевите плазмени нива. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумния калий

Препоръчва се периодично проследяване на нивата на серумния калий и ЕКГ когато Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се повлияват от промени

в серумния калий (например дигиталисови гликозиди, антиаритмични) и следните лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes (включващи някои антиаритмични), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes:

- клас Ia антиаритмични (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III антиаритмични (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- други: (например бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV)

Дигиталисови гликозиди

Предизвиканата от тиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства възникването



на предизвикана от дигиталис аритмия (вж. точка 4.4).

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства. Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Противодиабетни лекарствени продукти (перорални и инсулин)

Може да се наложи коригиране на дозите на противодиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Метформин

Трябва да се използва предпазливо поради риск от лактатна ацидоза индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Колестирамин и колестиполови смоли

При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, СОХ -2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят диуретичния, натриуретичния антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодично след това.

В едно проучване едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до покачване на AUC₀₋₂₄ и C_{max} на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Пресорни амини (например норадреналин)

Ефекта на пресорните амини може да се намали.

Недеполяриращи миорелаксанти (например тубокурарин)

Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяриращите миорелаксанти.

Лекарствени продукти използвани за лечение на подагра (например пробеницид, сулфинпиразон и алопуринол)

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да увеличи серумните нива на пикочната киселина. Може да се наложи повишаване на дозите на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното приемане на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.



Калциеви соли

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций, което се дължи на понижената му екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки или лекарствени продукти, задържащи калций в организма (например терапия с витамин D), е необходимо да се проследяват серумните нива на калция и съответно да се коригира дозата.

Бета-блокери и диазоксид

Тиазидите може да повишат хипергликемичните ефекти на бета-блокерите и диазоксида.

Антихолинергичните лекарствени продукти (например атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и честотата на изпразване на стомаха.

Амантин

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантин.

Цитотоксични лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресирация им ефект.

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.

Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна

недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чийто майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Базирайки се на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната пропускливост, и да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или преекламписия, поради риск от понижаване на плазменния обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА в периода на кърмене, Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в майчиното мляко. Тиазиди във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза може да инхибират продукцията на мляко. Употребата на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА по време на бременност не се препоръчва. Ако Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА се използва в периода на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан и хидрохлоротиазид върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА може да повлияе върху способността ви за шофиране и работа с машини. Макар и рядко, замайване или сънливост могат да се появят при прием на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е замайване. Сериозен ангиоедем може да настъпи рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 40 mg/12,5 mg

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА е сравнима с тази на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба само на телмисартан в рандомизирани контролирани проучвания, обхващащи 1 471 пациенти, разпределени на случаен принцип за лечение с телмисартан плюс хидрохлоротиазид (835) или само с телмисартан (636). Не е установена зависимост между



дозата и нежеланите лекарствени реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/12,5 mg

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА е сравнима с тази на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба само на телмисартан в рандомизирани контролирани проучвания, обхващащи 1 471 пациенти, разпределени на случаен принцип за лечение с телмисартан плюс хидрохлоротиазид (835) или само с телмисартан (636). Не е установена зависимост между дозата и нежеланите лекарствени реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg /25 mg

Общата честота на нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при употребата на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/25 mg е сравнима с тази на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/12,5 mg. Не е установена зависимост между дозата и нежеланите лекарствени реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени във всички клинични проучвания и настъпили по-често при използването на телмисартан плюс хидрохлоротиазид, отколкото при плацебо ($p \leq 0,05$), са описани по-долу в съответствие със системно-органичната класификация. При лечение с Телмисартан / Хидрохлоротиазид Стада могат да се появят и нежелани лекарствени реакции, които са характерни за самостоятелното прилагане на отделните му съставки, но които не са наблюдавани в клиничните проучвания.

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Инфекции и инфестации

Редки: бронхит, фарингит, синусит

Нарушения на имунната система

Редки: обостряне или активиране на системен лупус еритематодес¹

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хипокалиемия

Редки: хиперурикемия, хипонатриемия

Психични нарушения

Нечести: безпокойство

Редки: депресия

Нарушения на нервната система

Чести: замаяване

Нечести: синкоп, парестезия

Редки: безсъние, нарушения на съня



Нарушения на очите

Редки: нарушения на зрението, замъглено виждане

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия, аритмия

Съдови нарушения

Нечести: хипотония, ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея

Редки: респираторен дистрес (включително пневмонити и белодробен оток)

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: диария, сухота в устата, флатуленция

Редки: абдоминална болка, запек, диспепсия, повръщане, гастрит

Хепато-билиарни нарушения

Редки: абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение²

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: ангиоедем (също и с фатален изход), еритема, пруритус, обрив, хиперхидроза, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Нечести: болки в гърба, мускулни спазми, миалгия

Редки: артралгия, мускулни крампи, болка в крайник

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: болка в гръдния кош

Редки: грипоподобно заболяване, болка

Изследвания

Нечести: повишена пикочна киселина в кръвта

Редки: повишен креатинин в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишени чернодробните ензими

1: на база на постмаркетинговия опит

2: за допълнително описание, моля вижте подточка „*Описание на избрани нежелани реакции*“

Допълнителна информация за всеки от компонентите

Нежеланите реакции, съобщавани преди това при самостоятелното използване на някой от компонентите, могат да възникнат и при използването на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА, дори да не са наблюдавани при клиничните проучвания на този продукт.

Телмисартан:



Честотата на нежеланите лекарствени реакции при използването на телмисартан и плацебо е почти еднаква.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4%), е сравнима с плацебо (43,9%) при плацебо-контролирани проучвания. Представените по-долу нежелани реакции, отразяват резултатите от всички клинични проучвания при пациенти, лекувани с телмисартан за хипертония или при пациенти на 50 години, или по-възрастни с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти:

Инфекции и инфестации

Нечести: инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища включително цистит

Редки: сепсис включително с фатален изход³

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия

Редки: еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност, анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хиперкалиемия

Редки: хипогликемия (при пациенти, болни от диабет)

Сърдечни нарушения

Нечести: брадикардия

Нарушения на нервната система

Редки: сънливост

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: кашлица

Много редки: интерстициална белодробна болест³

Стомашно-чревни нарушения

Редки: стомашен дискомфорт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: екзема, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Редки: артроза, болки в сухожилията

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: бъбречно увреждане (включително остра бъбречна недостатъчност)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения

Изследвания

Редки: понижени стойности на хемоглобин



3: за допълнително описание, моля вижте подточка „*Описание на избрани нежелани реакции*“

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид може да причини или обостри състояние на хиповолемия, което от своя страна може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Нежеланите лекарствени реакции с неизвестна честота, съобщавани при самостоятелната употреба на хидрохлоротиазид, са:

Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота: Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином).

Инфекции и инфестации

С неизвестна честота: сиалоаденит

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Редки: тромбоцитопения (понякога с пурпура)

С неизвестна честота: апластична анемия, хемолитична анемия, потискане на костния мозък, левкопения, неутропения, агранулоцитоза.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактични реакции, свръхчувствителност

Нарушения на ендокринната система

С неизвестна честота: недостатъчно контролиран захарен диабет

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипомагнезиемия

Редки: хиперкалциемия

Много редки: хипохлоремична алкалоза

С неизвестна честота: анорексия, понижен апетит, електролитен дисбаланс, хиперхолестеролемия, хиперглициемия, хиповолиемия

Психични нарушения

С неизвестна честота: безпокойство

Нарушения на нервната система

Редки: главоболие

С неизвестна честота: замаяване

Нарушения на очите

С неизвестна честота: ксантопсия, остра закритоъгълна глаукома

Съдови нарушения

С неизвестна честота: некротизиращ васкулит

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене

С неизвестна честота: панкреатит, стомашен дискомфорт

Хепато-билиарни нарушения



С неизвестна честота: хепатоцелуларна жълтеница, холестатична жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: лупус-подобен синдром, реакции на фоточувствителност, кожен васкулит, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

С неизвестна честота: слабост

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, глюкозурия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: пирексия

Изследвания

С неизвестна честота: повишени нива на триглицериди

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит с телмисартан настъпват при пациенти от японски произход. При пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тези нежелани реакции.

Сепсис

В проучването PRoFESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани от пост-маркетинговия опит, във връзка с приема на телмисартан. Причинно-следствена връзка обаче не е установена.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: съобщите нежелани реакции директно чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

тел.: +3592 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозиране на телмисартан при хора.



Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Не е установено до каква степен хидрохлоротиазид се отделя при хемодиализа.

Симптоми:

Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия, а също се съобщават и брадикардия, замаяност, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност. Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолиемия, дължаща се на ексцесивната диуреза. Най-честите симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение:

Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овладяването зависи от времето на приемане на продукта и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да бъде полезно при лечение на предозирането. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат соли и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA07

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист телмисартан и тиазиден диуретик хидрохлоротиазид. При комбинирането им тези съставки имат адитивен антихипертензивен ефект, което води до по-голямо намаляване на кръвното налягане отколкото, ако са приложени поотделно. Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА, приеман веднъж дневно в терапевтични дози, води до ефективна и плавна редуция на кръвното налягане.

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT₁). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT₁ рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон са понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертирация ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции. При хора дозата от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.



Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът, по който тиазидните диуретици постигат антихипертензивния си ефект, не е напълно изяснен. Тиазидите оказват въздействие върху механизмите на реабсорбция на електролити в бъбречните тубули, като директно повишават екскрецията на натрий и хлор в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, увеличава екскрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в урината и загуба на бикарбонати, и намалява нивата на калий в серума. Счита се, че едновременното приложение на телмисартан, блокирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, води до обратен ефект по отношение на загубата на калий, която се дължи на тези диуретици. При прилагане на хидрохлоротиазид началото на диурезата е след 2 часа, като пик на ефекта се наблюдава след около 4 часа и персистира в продължение на приблизително 6-12 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на есенциална хипертония

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редукция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4-8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия. След приемане на дозата антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания).

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане без да повлиява пулсовата честота. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на продукти, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/25 mg:

В двойно-сляпо контролирано клинично изпитване (n=687 пациенти, оценени за ефикасност) при пациенти, които не се повлияват от лечението с комбинацията 80 mg/12,5 mg е наблюдавано постепенно увеличаване на ефекта на понижаване на кръвното налягане с 2,7/1,6 mm Hg (СКН/ДКН) при комбинацията 80 mg/25 mg спрямо продължително лечение с комбинацията 80 mg/12,5 mg (разлика в средните промени, коригирани спрямо изходното ниво). В последващо клинично изпитване с комбинацията 80 mg/25 mg се наблюдава допълнително понижаване на кръвното налягане (изразяващо се в общо понижаване с 11,5/9,9 mm Hg (СКН/ДКН)).

В обобщен анализ от две сходни 8-седмични двойно-слепи плацебо контролирани клинични изпитвания спрямо 160 mg/25 mg валсартан/хидрохлоротиазид (n=2 121 пациенти, оценени за ефикасност) е наблюдаван значимо по-голям ефект на понижаване на кръвното налягане с 2,2/1,2 mm Hg (СКН/ДКН) (разлика в средните промени, коригирани спрямо изходното ниво) в полза на комбинацията 80 mg/25 mg телмисартан/хидрохлоротиазид.

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за ребаунд хипертоничен ефект.

Случаите на суха кашлица са значително по-малко при пациенти, третирани с телмисартан, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.



Профилактика на сърдечно-съдови инциденти

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнява ефектите от приложението на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан и рамиприл върху резултатите по отношение на сърдечно-съдовата система, при 25 620 пациенти на възраст ≥ 55 години, с анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, увреждане на периферни артерии или захарен диабет тип 2, съпътстван с данни за увреждане на прицелните органи (като ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбуминурия), които са популация с риск от настъпване на сърдечно-съдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани в една от следните три групи за лечение: телмисартан 80 mg (n=8 542); рамиприл 10 mg (n=8 576) или комбинация от телмисартан 80 mg и рамиприл 10 mg (n=8 502), последвано от проследяване със средна продължителност от 4,5 години.

Телмисартан показва сходен ефект с рамиприл по отношение намаляване на първичната съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на първичната крайна точка е сходна в групите на телмисартан (16,7%) и рамиприл (16,5%). Коефициентът на риск при телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5% CI 0,93 –1,10; p (не по-малка ефикасност) = 0,0019 при марж от 1,13). Процентът на случаите на смърт по всяка причина е съответно 11,6% и 11,8% при пациентите, лекувани с телмисартан и рамиприл.

Установено е, че ефективността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна цел от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,99 (97,5% CI 0,90 –1,08; p (не по-малка ефикасност) = 0,0004)], първична крайна цел в референтното проучване HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), което изследва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

В проучването TRANSCEND са рандомизирани пациенти с непоносимост към ACE-I инхибитори, но иначе със сходни критерии за включване както в проучването ONTARGET в група, приемаща телмисартан 80 mg (n=2 954) или плацебо (n=2 972), като и двата продукта се прилагат в допълнение към стандартното лечение. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се установява статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо, с коефициент на риск 0,92 (95 % CI 0,81 –1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата от телмисартан в сравнение с плацебо по отношение на предварително определената вторична съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,87 (95% CI 0,76 –1,00; p = 0,048)]. Няма данни за полза по отношение на намаляване на сърдечно-съдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% доверителен интервал 0,85 –1,24).

Кашлица и ангиоедем се съобщават по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато при терапия с телмисартан по-често се съобщава за случаи на хипотония.

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не дава допълнителна полза спрямо самостоятелната терапия с рамиприл или телмисартан. Сърдечно-съдовата смъртност и смъртността по всяка причина, като числено изражение, са по-високи при комбинираното лечение. Освен това, има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в рамното с пациенти на комбинирано лечение. Поради



тази причина, едновременната употреба на телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

В проучването “Профилактичен режим за ефективно предпазване от повторен мозъчен инсулт” (“Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PROFESS)) при пациенти на 50 години или по-възрастни, които наскоро са получили мозъчен инсулт се забелязва повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70% спрямо 0,49% [RR 1,43 (95 % доверителен интервал 1,00 – 2,06)]; честотата на възникване на сепсис с фатален изход е повишена при пациентите, приемащи телмисартан (0,33 %) спрямо пациентите на плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14 – 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан може да е случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

За сега не са установени ефектите на телмисартан върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. Вижте също информацията озаглавена “Профилактика на сърдечно-съдови инциденти”.

VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова заболеваемост и от смъртност в резултат на сърдечно-съдови болести. Към момента ефектите на фиксираната дозова комбинация телмисартан/хидрохлоротиазид върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост не са известни.



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с телмисартан/хидрохлоротиазид във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случаи на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на хидрохлоротиазид и телмисартан при здрави субекти не променя фармакокинетиката на която и да е от съставките.

Абсорбция

Телмисартан: Пиковите концентрации на телмисартан се постигат в рамките на 0,5 – 1,5 часа след перорален прием. Абсолютната бионаличност на телмисартан в дози 40 mg и 160 mg е съответно 42% и 58%. Храната леко снижава бионаличността на телмисартан като редуцията на областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6% при 40 mg доза и около 19% при 160 mg доза. Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приложен на гладно или с храна. Не се очаква слабата редуция в AUC да предизвика редуция в терапевтичната ефикасност. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид: Пиковите концентрации на хидрохлоротиазид се постигат в рамките на приблизително 1,0 – 3,0 часа след перорален прием на Телмисартан / Хидрохлоротиазид СТАДА. Абсолютната бионаличност, базирана на кумулативната ренална екскреция на хидрохлоротиазид, е около 60%.

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5 %), главно с албумин и алфа1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение е около 500 l.

Хидрохлоротиазид се свързва в 68% с плазмените протеини и привидният му обем на разпределение е 0,83 – 1,14 l/kg.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация като образува фармакологично неактивен ацилглюкорунид. Глюкорунидът на основното вещество е единственият метаболит, идентифициран при човека. След еднократна доза белязан с радиоактивен въглерод ¹⁴ C телмисартан глюкорунидът представлява приблизително 11% от измерената радиоактивност в плазмата. Изoenзимите на цитохром P450 нямат участие в метаболизма на телмисартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора.



Елиминиране

Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ¹⁴ С белязан телмисартан, по-голямата част от приетата доза (>97%) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Тоталния плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е >1 500 ml/min. Терминалният полуживот на елиминиране е повече от 20 часа.

Хидрохлоротиазид се екскретира изцяло непроменен с урината. Около 60% от пероралната доза се елиминира непроменена до 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот е 10 – 15 часа.

Линейност/нелинейност

Телмисартан: фармакокинетиката на перорално приложения телмисартан с дози от 20 – 160 mg е нелинейна, като се наблюдава непропорционално повишение на плазмените концентрации (C_{max} и AUC) с повишаване на дозата. Хидрохлоротиазид показва линейна фармакокинетика.

Специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между по-млади и пациенти на възраст над 65 години.

Пол

При жени плазмените концентрации на телмисартан обичайно са 2 –3 пъти по-високи, отколкото при мъже. В клиничните проучвания, обаче, при жени не се наблюдават значимо увеличен отговор на кръвното налягане или честотата на ортостатична хипотония. Не се налага прецизиране на дозата. При жени има тенденция към по-високи плазмени нива на хидрохлоротиазид, отколкото при мъже. Това обаче няма клинична значимост.

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция не допринася за клирънса на телмисартан. Според ограничения опит при пациенти с леко до средно и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min, средно около 50 ml/min), не се налага коригиране на дозата при пациенти с намалена бъбречна функция. Телмисартан не може да бъде отделен при хемодиализа. При пациенти с нарушени бъбречни функции степента на елиминиране на хидрохлоротиазид е редуцирана. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min, полуживота на елиминиране на хидрохлоротиазид се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационния полуживот е около 34 часа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100%. При пациенти с чернодробно увреждане елиминационният полуживот не е променен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Телмисартан/Хидрохлоротиазид СТАДА 40 mg/12,5 mg

При предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и хидрохлоротиазид при нормотензивни плъхове и кучета, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон не предизвикват ефекти, различни от наблюдаваните при самостоятелното приложение на двете вещества. Наблюдаваните токсикологични промени



нямат отношение към използването за терапевтични цели при човека.

Телмисартан/Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/12,5 mg

При предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и хидрохлоротиазид при нормотензивни плъхове и кучета, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон не предизвикват ефекти, различни от наблюдаваните при самостоятелното приложение на двете вещества. Наблюдаваните токсикологични промени нямат отношение към използването за терапевтични цели при човека.

Телмисартан/Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/25 mg

Не са провеждани предклинични проучвания с фиксираната дозова комбинация Телмисартан/Хидрохлоротиазид СТАДА 80 mg/12,5 mg. Предишни преклинични проучвания за безопасност, провеждани с едновременното приложение на телмисартан и хидрохлоротиазид при нормотензивни плъхове и кучета, при дози предизвикващи експозиция сравнима с тази при клиничния терапевтичен обхват, не предоставят по-различни допълнителни данни, наблюдавани при проучвания с двете съставки поотделно.

Токсикологичните находки, добре познати от предклиничните проучвания на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и антагонисти на ангиотензин II рецепторите са: намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор и групови жилища за животните. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. Счита се, че тези находки се дължат на фармакологичната активност на телмисартан.

Няма ясни данни за тератогенен ефект, въпреки това при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и забавено отваряне на очите.

Няма доказателства за мутагенност и съответна кластогенна активност на телмисартан при изпитвания *in vitro* и карциногенност при плъхове и мишки. Проучванията с хидрохлоротиазид дават несигурни данни за генотоксичност или карциногенни ефекти при някои експериментални модели. Въпреки това, натрупаният опит от използването на хидрохлоротиазид при човека не дава доказателства за връзка между употребата му и повишена честота на неоплазмите.

За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид вж. точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Магнезиев стеарат (E470b)

Калиев хидроксид

Меглумин

Повидон

Натриев нищестен гликолат (тип А)

Микрокристална целулоза

Манитол (E 421)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.



6.3 Срок на годност

Алуминий/алуминий блистери и HDPE бутилки:
2 години

Алуминий /ПВДХ Tristar блистери:
1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Алуминий/алуминий блистери и HDPE бутилки
Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Алуминий /ПВДХ Tristar блистери:
Да се съхранява под 30⁰ С.

6.5 Данни за опаковката

Алуминий/алуминий блистери и HDPE бутилки с капачка от полиетилен с ниска плътност (LDPE) и сушител с пълнеж от силициев диоксид за HDPE бутилките и алуминий /ПВДХ Tristar блистери.

Бутилки от 7, 10, 14, 28, 30,50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182 и 196 таблетки.
Блистери от 7, 10, 14, 28, 30,50, 56,84, 90,98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182 и 196 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер:
40 mg/12,5 mg: 20140083
80 mg/12,5 mg: 20140082
80 mg /25 mg: 20140084

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

27.03.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2018

